Aus der II. Medizinischen Universitäts-Klinik Hamburg
Direktor: Prof. Dr. Weitz

# Über die Wirkung des Bellafolins auf Tonus und Peristaltik des menschlichen Magens

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität zu Hamburg

vorgelegt von

HANS HENKEL
Zahnarzt aus Eutin

Hamburg 1937

Berichterstatter: Prof. Dr. W e i t z

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstr. 16 / Fernruf 36 50 89

MEINEN LIEBEN ELTERN

Die Untersuchungen über Bewegungen des Magens gehen zurück auf Hofmeister und Schütz, die 1886 am überlebenden Tiermagen in der feuchten Kammer ihre Untersuchungen anstellten. Durch Moritz wurde dann 1895 eine Methode beschrieben, die es gestattete, mittels eines eingeführten Ballons die einzelnen Bewegungen zu registrieren. Diese Methode wurde in den folgenden Jahren viel verändert, das Grundprinzip aber ist geblieben. Auch die fortschreitende Röntgentechnik, die in bezug auf die Untersuchungen des Magen-Darmkanals große Umwälzungen brachte, hat nicht den Einblick in den Bewegungsablauf des Magen-Darmkanals gebracht, wie es anfangs wohl erhofft wurde. Man ist bei späteren Untersuchungen immer wieder auf die Ballonmethode zurückgekommen. Vor allem die ausführlichen Untersuchungen von Ganter sowie Weitz und Vollers wurden mittels dieser Methode durchgeführt, wobei W. und V. sich einer Methode bedienten, die sie als Normalmethode bezeichneten. W. und V. konnten zeigen, daß die beim normalen Menschen aufgezeichneten Magenbewegungen in Tonusschwankungen und peristaltische Wellen aufzulösen seien. Die Kurven zeigen immer wieder das gleiche Bild, einmal die langwelligen, langsam ansteigenden und jäh abfallenden Ausschläge von etwa einstündiger Dauer und ferner die zeitweise vorhandenen langsam an- und absteigenden Erhebungen von der Dauer von ca. 1 Minute (beide als Tonusschwankungen aufzufassen); und zum anderen die peristaltischen Wellen von der Dauer von ca. 20 Sek.

Nachdem es möglich war, die einzelnen Magenbewegungen zu analysieren, lag es auf der Hand, die verschiedensten physikalischen und medikamentösen Einflüsse in ihrer Wirkung auf die Magenbewegungen zu studieren. Ganter hat in seinen Arbeiten einen großen Teil der bekanntesten Medikamente mittels ähnlicher Methoden in ihrer Wirkung auf den Dünndarm studiert, Weitz und Vollers auf Magen und Darm.

Im folgenden sollen nun Untersuchungen beschrieben werden, die die Feststellung der Wirkung des Bellafolins auf die Magenbewegungen zum Ziel hatten.

## Versuchsanordnung:

Die Untersuchungen wurden durchgeführt mittels der von W. und V. angegebenen Methode. Über die Enden zweier dünner Gummischläuche von 3 und 6 mm lichter Weite wird ein Fingerling befestigt, beide Schläuche an mehreren Stellen miteinander verbunden und zusammen in den Magen eingeführt, so daß ein Schlauch rechts und ein Schlauch links zu liegen kommt. Das rechts liegende System wurde mit Wasser gefüllt und an ein Steigrohr mit Schwimmer angeschlossen. Das Steigrohr hatte eine Länge von 60 cm und eine

lichte Weite von 4 cm. 1 cm Rohrhöhe entsprach 10 ccm Wasser. Die Bewegungen des Schwimmers wurden auf ein Kymographion übertragen. Das links liegende System wurde nicht mit Wasser, sondern mit Luft gefüllt und an eine Mareysche Kapsel angeschlossen. Die Luftmenge betrug durchschnittlich 6—10 ccm.

Der Unterschied beider Systeme besteht darin, daß ersteres, da die Übertragung der Bewegungen durch inkompressibles Wasser erfolgt, im wesentlichen die Änderungen des Volumens, das zweite dagegen die schnelleren Bewegungen, wie es die peristaltischen sind, aufzeichnet. (Methodische Einzelheiten bei W. und V.)

Bei obiger Versuchsanordnung wurden Kurven erzielt, die mit den von W. und V. an gesunden Versuchspersonen gewonnenen übereinstimmten.

Nachdem durch die angestellten Vorversuche ein exaktes Registrieren aller Magenbewegungen gewährleistet war, wurde dazu übergegangen, die medikamentöse Beeinflussung der Magenbewegungen zu studieren.

Als Ziel der Untersuchungen war die Feststellung des Einflusses von Bellafolin auf die Magenbewegungen gesteckt.

Bellafolin „Sandox" enthält die reinen, geschonten Gesamtalkaloide der Folia Belladonnae. Atropin, eine esterartige Verbindung von Tropasäure und Tropin, das aus Atropa Belladonna gewonnen wird, ist in seiner Wirkung nur halb so stark, in seiner relativen Toxidität aber doppelt so groß wie die der natürlichen Belladonnaalkaloide. Diese Verhältnisse ermittelten Rothlin (Schw. med. Wochschr. Nr. 48) in Tierversuchen an Kaninchen und Meerschweinchen, Kalk und Siebert (Arch. Vrdkrkht. 1927 40 H. 5/6) an der Magensekretion des Menschen, und sind in neuerer Zeit mit Experimenten von Busse (Arch. Psych. 1932 Bd. 97 S. 114) bestätigt worden. Straub und Fernandez berichten von Studien über Darmmotilität nach einer Totalanalyse der Alkaloide der Atropingruppe an Tierversuchen.

Wir konnten bei unseren Selbstversuchen feststellen, daß Bellafolin in größerer Dosis dieselben bekannten Nebenwirkungen des Atropins, Trockenheit und Akkomodationsstörungen zeigt.

Nach den Atropin-Versuchen, die Ganter am menschlichen Dünndarm anstellte, mußte angenommen werden, daß ähnliche Änderungen am Ablauf der Bewegungen des Magens gefunden würden.

Nach Abschluß der Vorversuche, die den Zweck hatten, einmal die Methode einwandfrei zu gestalten, zum anderen aber auch die Versuchsperson an das Einführen der Sonden zu gewöhnen, wurde zu den eigentlichen Versuchen übergegangen.

Es muß betont werden, daß die Methode nicht ohne weiteres gute Kurven erzielt, es gehört eine große Geduld und ein langes Studium der Methode dazu, bis die ersten Kurven brauchbar und eindeutig waren. Es dauerte viele Tage, bis wir die ersten geringen Ausschläge erhielten, und nach einer langen Gewöhnungszeit, nachdem Wochen vergangen waren, schrieben wir die ersten annehmbaren Kurven. Magen und auch Oesophagus schienen in der ersten Zeit durch die Fremdkörper irritiert, setzten sogar in ihren Bewegungen aus und mußten sich erst allmählich daran gewöhnen. Dann traten aber bald die ersten Erfolge ein. Trotzdem schrieben wir auch noch Kurven, die nur geringe, teils gar keine Erhebungen zeigten. Diese unregel-

mäßigen Ausschläge beruhten vielleicht darauf, daß der Schlauch oder der Ballon abgeknickt waren, oder die Blase nur in geringer Ausdehnung der Magenwand anlag. Sehr wichtig war noch für den guten Ablauf der einzelnen Versuche, daß sich die jeweilige Versuchsperson äußerst ruhig verhielt, da vertieftes Atmen, heftiges Husten, Gähnen, Lachen, überhaupt jegliche Bewegungen sofort dem Kymographion als sprunghafter Anstieg mitgeteilt wurden. Wir konnten nach mehrfach wiederholter Einführung der Schläuche in den Magen auch beobachten, daß die Kurven im allgemeinen unregelmäßiger und flacher ausfielen. Sehr häufig zeigt der Magen nach mehreren Versuchen, die einige Tage hintereinander vorgenommen wurden, ein gewisses Druckgefühl an, das sich langsam anschwellend einstellte und oft mehrere Tage anhielt. Führte man während dieser Zeit den Schlauch ein, so antwortete der Magen mit ungeheuren verstärkten Bewegungen, scheinbar als die Bestrebung zu deuten, die Fremdkörper wieder herauszustoßen. Es stellte sich meist auch ein gewisses Brechgefühl dazu ein. Nach einigen Tagen Ruhe kehrten aber bald wieder normale Zustände zurück. So konnten wir also nur mit großer Geduld und mit viel Ausdauer unsere Erfolge erzielen, deren Resultate jetzt mitgeteilt werden sollen.

Im allgemeinen ergaben die Experimente bei allen Untersuchungen im Prinzip das gleiche.

Die eigentlichen Untersuchungen wurden an drei gesunden Versuchspersonen durchgeführt und begannen morgens um 7 Uhr nüchtern. Nach Einführen der Schläuche wurde gewartet bis die bekannten Normalbewegungen auftraten, dann wurde Bellafolin subcutan gegeben.

Betrachten wir zunächst die Normalkurven, die durch gleichzeitige Aufschreibung von Magentonusschwankungen und peristaltischen Bewegungen entstanden sind, so ist an ihnen auch alles das sichtbar, was W. und V. bei ihren Versuchen nachweisen konnten.

Ein charakteristisches Stück einer normalen Kurve des unbeeinflußten Magens, das von T. stammt, zeigt uns kürzere und längere Schwankungen, vor allem zwei hohe Berge, die ziemlich senkrecht abfallen. Die Kurve hat nach dem Abfall das Bestreben, langsam wieder nach oben zu gehen. Beim schrittweisen Anstieg machen sich zuerst wieder einige kurze Erhebungen von etwas längerer Dauer bemerkbar, von W. und V. als Schwankungen vom Zweiminutentyp bezeichnet, die dann allmählich in eine große Anzahl von kurzen Erhebungen vom Einminutentyp übergehen, bis sie schließlich auf der Höhe des Berges zu besonders schnellen Bewegungen vom Einhalbminutentyp werden. Die Zeit vom ersten bis zum zweiten Berg beträgt 88 Minuten. Aus der Abbildung geht deutlich hervor, daß jeder Bewegung auf der Kurve eine Tonusänderung entspricht.

Betrachten wir kurz auch die Peristaltik, so sehen wir eine große Anzahl von schnellen Erhebungen, in einer Minute 3, die aber recht regelmäßig auftreten. Beim Vergleich der oberen Kurve mit der

unteren bemerkt man deutlich, daß die oberen Anschläge im ganzen größer sind als die unteren, doch daß den größeren Anschlägen in der oberen auch größere in der unteren Kurve entsprechen. Die Frequenz der Schwankungen in der unteren Kurve beträgt pro 5 Min. 17.

Die Normalkurve von L. zeigt fast dasselbe Bild. Die Zeit vom ersten bis zum zweiten Berg beträgt 68 Minuten. Die Frequenz ist 14.

Die *zweite Abbildung* nun zeigt eine Kurve, die sich in mehreren Teilen von den vorhergehenden unterscheidet. Sie stammt von mir. Im ersten Teile zeigt sie ein ähnliches Aussehen wie die oberen Kurven. Nach dem Abfall folgen gleich wieder Schwankungen, zunächst vom Zweiminutentyp, dann vom Einminutentyp. Im ganzen fehlt aber in dieser Kurve das Bestreben zum nächsten Gipfel hin. Im weiteren Verlauf schwankt die Kurve. Man kann aber eine große Anzahl Hügel erkennen von 8, 12, 16 und anderer Minutendauer. Die Frequenz der peristaltischen Bewegungen beträgt 14 in 5 Minuten.

Man sieht schon an diesen drei Normalkurven, wie individuell verschieden von einander die einzelnen Magen ihren Tonus schreiben.

Die Empfindlichkeit des Magens gegen subcutan gegebenes Bellafolin erwies sich als recht stark.

Drei Kurven von T. zeigen die hemmende Einwirkung des Bellafolin auf den Magentonus recht deutlich. Der Unterschied gegenüber den Normalkurven tritt scharf in Erscheinung. Ungefähr 4½ Minuten, nachdem 1 ccm Bellafolin gegeben sind, beginnt die Tonuskurve im ganzen zu sinken. Nach 35 Minuten erscheinen wieder, zunächst nur gering angedeutet, die ersten Bewegungen. Die Kurve beginnt allmählich anzusteigen, auch die Minutenschwankungen werden wieder ausgesprochener. Die Peristaltik bleibt unbeeinflußt.

Eine auffällige Änderung des Tonus tritt auch nach Zuführung von 1½ ccm Bellafolin ein. Während die Peristaltik nicht beeinflußt wird, sinkt der Tonus schon nach zwei Minuten ab und erreicht nach ungefähr 30 Minuten seinen tiefsten Punkt. Dann steigt die Kurve langsam wieder an und zeigt nach 55 Minuten die ersten Erhebungen.

Eine außerordentlich starke Einwirkung zeigt die dritte Kurve nach einer Dosis von 2 ccm Bellafolin. Unmittelbar nach der Einspritzung hören die tonischen Erhebungen auf und treten erst nach 70 Minuten als ziemlich langsam und wenig ausgeprägte Bewegungen wieder auf, die erst nach ca. 10 Minuten in größere Schwankungen übergehen.

Dieselbe Bestätigung der hemmenden Einwirkung des Bellafolin auf den Tonus des Magens gibt auch eine Kurve von L. 7 Minuten, nachdem 1 ccm Bellafolin subcutan gegeben ist, sinkt der Tonus völlig ab, steigt allmählich nach 35 Minuten wieder an, geringe Erhebungen zeigend, um dann nach weiteren 12 Minuten größere Schwankungen zu zeichnen.

An anderen Kurven, von mir, können wir dieselben Beobachtungen machen.

Die *Abbildung 3* zeigt die Wirkung von ½ ccm Bellafolin subcutan auf den Tonus des Magens. Die ersten Schwankungen kommen

erst 20 Minuten nach der Einspritzung wieder zum Vorschein. Der Tonus im ganzen ist stark herabgesetzt. Die Minutenbewegungen erscheinen nicht mit normalem Abstand.

Eine stärker tonushemmende Wirkung ist an verschiedenen Kurven nach 1 ccm subcutan injizierter Menge Bellafolin nachzuweisen. Auf *Kurve 4* zeigt der Tonus erst 27 Minuten nach dem Abfall langsam das Bestreben wieder anzusteigen.

Unverkennbar ist auch die Wirkung, die uns die *Tafel 5* zeigt, nach Injektion von $1^1/_2$ ccm Bellafolin. 3 Minuten später fällt der Tonus und beginnt allmählich nach ungefähr 30 Minuten wieder zu steigen.

Die im folgenden Versuch injizierte Menge war größer und betrug 2 ccm. Die nächste Abbildung, *Tafel 6*, zeigt die gewonnene Kurve. $4^1/_2$ Minuten nach der Einspritzung sinkt der Tonus völlig ab und zeigt erst nach 48 Minuten die ersten Bewegungen. Die Peristaltik ist auch hier völlig unbeeinflußt.

## Zusammenfassung.

Fassen wir nun die bisherigen Ausführungen zusammen, so haben wir folgende Tatsachen, die sich klar und deutlich aus unseren Untersuchungen, dem mitgeteilten Kurvenmaterial und unseren Beobachtungen ergeben:

1. Beim gesunden Menschen sinkt auf Bellafolin der Tonus des Magens, während die peristaltischen Wellen unbeeinflußt bleiben.
2. Die Dauer der Wirkung betrug bei den gegebenen Mengen, die zwischen 0,25 mg und 1,0 mg lagen, etwa 20—70 Minuten.

---

Zum Schlusse der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Professor Weitz für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung herzlichst zu danken.

## Kurven:

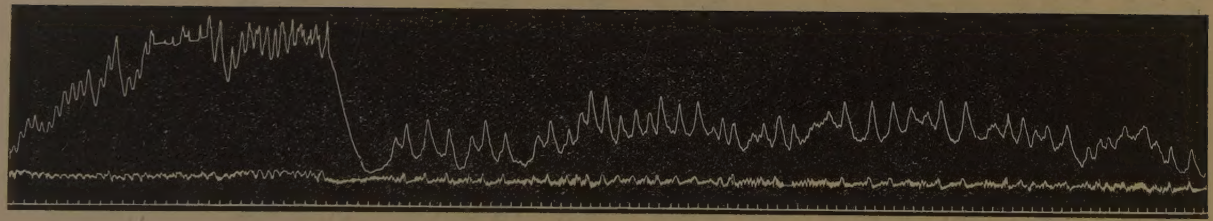

*Abbildung 1:* Normalkurve (Verkleinerung ca. $^1/_5$)

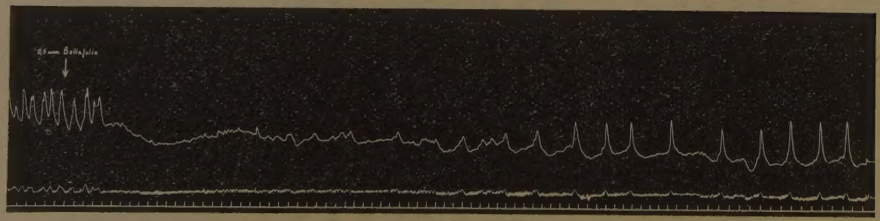


*Abbildung 2:* 0,5 ccm Bellafolin (Verkleinerung ca. $^1/_5$)

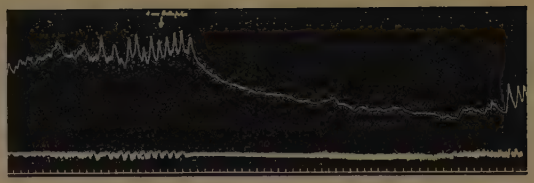

*Abbildung 3:* 1,0 ccm Bellafolin (Verkleinerung ca. $^1/_5$)

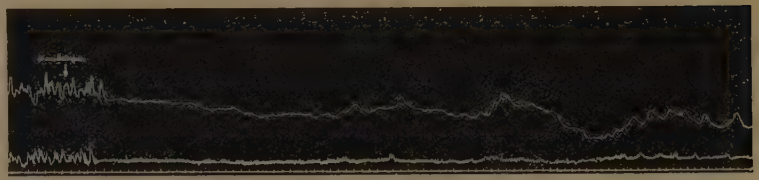

*Abbildung 4:* 1,5 ccm Bellafolin (Verkleinerung ca. $^1/_5$)

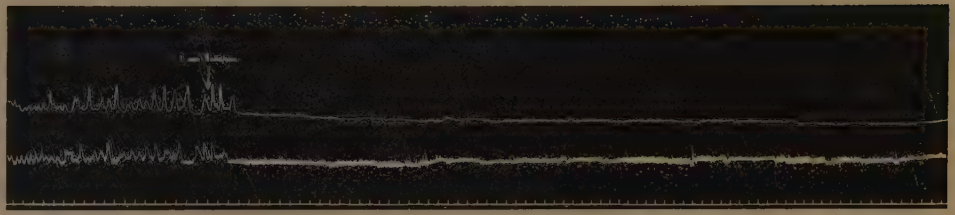

*Abbildung 5:* 2,0 ccm Bellafolin (Verkleinerung ca. $^1/_5$)

## Literaturangaben.

*Babkin:* Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen, 2. Aufl., 1928.

*Rothlin:* Schw. med. Wchschr. 1924, Nr. 48.

*Kalk u. Siebert:* Arch. Vrdkrkht. 1927, Bd. 40, H. 5/6.

*Busse:* Arch. Psych. 1932, Bd. 97, S. 114.

*Straub u. Fernandez:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 170, H. 1.

*Weitz u. Vollers:* Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin, Bd. 47, H. 1; Bd. 48, H. 1/2; Bd. 52, H. 5/6; Bd. 54, H. 1/2; Bd. 55, H. 1/2. Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 102, H. 2/3. Verhandlung des Dtsch. Kongr. f. i. Med., 38. Kongr. 1926, 39. Kongr. 1927, 37. Kongr. 1926. Münch. Med. Wchschr. 1926, Nr. 15, S. 598/99. Arch. Verdauungskrankheiten 1927, Bd. 41, H. 5/6.

*Weitz u. Sterkel:* Med. Klin. 1920, Nr. 38.

*Weitz u. Fischer:* Klin. Wchschr. 1924.

*Moritz:* Zeitschr. f. Biologie 1895, Bd. 32.

*Hofmeister u. Schütz:* Arch. f. exp. Path. 1886, Bd. 20.

*Ganter:* Münch. med. Wchschr. 45/1921. Arch f. exp. Path. u. Pharm. 103/1924. Pflügers Archiv, 201/1923.

## Lebenslauf.

Ich, Hans Victor Emil Henkel, wurde am 10. November 1913 in Ermershausen, Bezirksamt Hofheim, als Sohn des Dentisten Victor Henkel geboren. In Eutin in Holstein besuchte ich die Vorschule und das Reform-Real-Gymnasium, machte daselbst im März 1933 das Abitur. An den Universitäten zu Kiel und Hamburg widmete ich mich dem Studium der Zahnheilkunde. Im Frühjahr 1935 bestand ich in Hamburg die zahnärztliche Vorprüfung und erhielt im April 1937 ebenfalls in Hamburg meine Approbation als Zahnarzt.